

(54) ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC DRUG FOR EXTERNAL USE

- (11) 62-181226 (A) (43) 8.8.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-23339 (22) 5.2.1986
 (71) IKEDA MOHANDOU K.K. (72) YUICHI YOSHIDA
 (51) Int. Cl. A61K45/08, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/70, A61K45/08, A61K47/00

PURPOSE: The titled drug, containing an organic acid and glycol in a nonsteroidal compound in the form of a salt capable of exhibiting anti-inflammatory and analgesic action and having enhanced percutaneous absorbability of the principal ingredient.

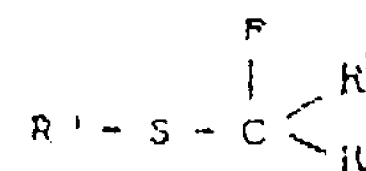
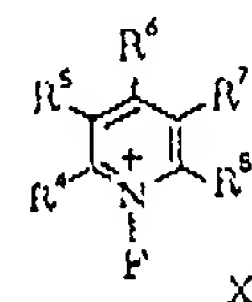
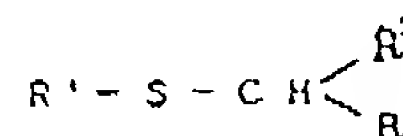
CONSTITUTION: A drug for external use obtained by blending an organic acid, e.g. citric acid, and a glycol, e.g. propylene glycol, in a nonsteroidal compound in the form of a salt having anti-inflammatory and analgesic action, e.g. diclofenac sodium. Since the nonsteroidal anti-inflammatory and analgesic drug causes problems of side effect, e.g. gastrointestinal disorder, etc., for oral administration, a method for administering as a drug for external use is expected. The skin of the human body, however, has barrier function and particularly exhibits powerful barrier function against a drug in the form of a salt in the above-mentioned anti-inflammatory and analgesic drug. The coexistence of the organic acid and glycol enhances the solubility of the above-mentioned compound in the form of the salt in a base ingredient and further ready permeation in a keratinous layer having the barrier function.

(54) PRODUCTION OF α -FLUOROSULFIDE

- (11) 62-181230 (A) (43) 8.8.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-23051 (22) 6.2.1986
 (71) SAGAMI CHEM RES CENTER (72) TERUO UMEMOTO(1)
 (51) Int. Cl. C07B39/00//C07C149/14, C07C149/16, C07C149/32, C07C149/34, C07C149/44, C07D213/89, C07D491/046, C07D501/04, C07D521/00

PURPOSE: To readily obtain the titled compound useful as an intermediate for producing medicines, etc., in good yield, by reacting an industrially and readily available or producible specific sulfide with an N-fluoropyridinium salt as raw materials.

CONSTITUTION: A sulfide expressed by formula I (R^1 is alkyl or aryl; R^2 and R^3 are H, alkyl, aryl, acyl, carboxyl, alkoxycarbonyl, alkylthio, carbamoyl etc.) is reacted with an N-fluoropyridinium salt expressed by formula II ($R^4 \sim R^6$ are H, alkyl, aryl, acyl, acyloxy, alkoxy, aryloxy, halogen, nitro, cyano, alkenyl, etc.; X^- is conjugated base of Brensted acid), preferably in a solvent at $-30 \sim +150^\circ\text{C}$, preferably $-30 \sim +100^\circ\text{C}$ to afford the aimed compound expressed by formula III, which can be oxidized and converted into the corresponding sulfoxide or sulfone in good yield.



(54) PRODUCTION OF ACID ANHYDRIDE

- (11) 62-181231 (A) (43) 8.8.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 60-296115 (22) 25.12.1985
 (71) DAICEL CHEM IND LTD (72) MASAYOSHI HINENOYA(1)
 (51) Int. Cl. C07C51/56, B01J27/25, C07C53/122, C07C55/10//C07C51/083

PURPOSE: To advance reaction in a short time under mild condition, prevent formation of tarry materials, etc., and obtain an acid anhydride, by carrying out the exchange reaction of an organic carboxylic acid with a carboxylic acid in the presence of a specific metallic ion as a catalyst.

CONSTITUTION: An organic carboxylic acid anhydride, e.g. acetic anhydride, etc., and a carboxylic acid such as substituted or unsubstituted aliphatic carboxylic acid, e.g. propionic acid, are subjected to exchange reaction at $10^\circ\text{C} \sim$ the boiling point of the raw materials in the presence of $\geq 5\text{ppm}$ one or more metallic ions selected from Co, Ni, Mn, Fe, Li, Na, K, Mg, Ca, Cu, Ag, Al, Ti and V, preferably ions, e.g. Co, Ni, Mn, etc., to afford the aimed acid anhydride. The organic carboxylic acid anhydride to be used is used in an amount of 1 equivalent or more based on the carboxylic acid. the metallic ions are used as metallic salts, e.g. nitrate, acetate, etc., hydroxides, chlorides, etc.

EFFECT: Synthesis of thermally unstable substances can be carried out.

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-181226

⑬ Int. Cl.

A 61 K 45/08
9/06
9/08
9/10
9/70
45/08
47/00

識別記号

A B E

庁内整理番号

7252-4C
6742-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)8月8日

6742-4C

A D A
3 1 2

E-6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 消炎鎮痛外用剤

⑯ 特 願 昭61-23339

⑰ 出 願 昭61(1986)2月5日

⑱ 発 明 者 吉 田 裕 一 滑川市田中町572番地

⑲ 出 願 人 株式会社 池田模範堂 富山県中新川郡上市町横法音寺24番地

⑳ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外 4 名

明 細 書

1. 発明の名称 消炎鎮痛外用剤

2. 特許請求の範囲

(1) 非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物、有機酸及びグリコール類を含有することを特徴とする消炎鎮痛外用剤。

(2) 非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物が、ジクロフェナク、トルメチン、アソフェナク、フルフェナム酸、フェノプロフェン、メクロメン、ゾメピラク及びロキソプロフェンからなる群から選ばれる少なくとも一種の塩類である特許請求の範囲第(1)項記載の消炎鎮痛外用剤。

(3) 非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物が、ジクロフェナクナトリウムである特許請求の範囲第(1)項記載の消炎鎮痛外用剤。

(4) 有機酸がクエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、サリチル酸及び酢酸からなる群から選ばれる、特許請求の範囲第(1)項記載の消炎鎮痛外用剤。

(5) 有機酸がクエン酸である特許請求の範囲第(1)項記載の消炎鎮痛外用剤。

(6) 剤形が軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、液剤又はパップ剤である特許請求の範囲第(1)項記載の消炎鎮痛外用剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する化合物を含有する経皮吸収性に優れた消炎鎮痛外用剤に関するものである。

〔従来の技術〕

非ステロイド系薬物であるジクロフェナク、トルメチン、フルフェナム酸、フェノプロフェンなどの塩類はインドメタシンと共に消炎鎮痛解熱効果に優れ、その有用性は高く評価されており、錠剤又は座剤として広く臨床の場で用いられている。

しかし、これらの非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する化合物を経口投与した場合は、胃腸障害を始めとして種々の副作用を示すという問題があった。

このような副作用を低減化するために腸溶タイプや座剤タイプの製剤の投与が試みられている。しかし胃腸障害を持つ患者に対する使用は制限されているのが現状である。

近年、上記欠点を解決するために、非ステロイ

ド系の消炎鎮痛効果を有する化合物を有効成分とする軟膏剤や貼付剤が種々開発検討されている。これらは炎症部位に直接塗布或いは貼付して、その有効成分を外皮より吸収させることによって、局所効果が優れ、しかも胃腸障害などの副作用の発現を抑制することを可能にするものとして期待されている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

人体の皮膚はその角質層がケラチンを主成分とし、脂肪、ロウ、コレステロールなどの脂溶性成分を多量に含有しており、外部環境の変化及び異物の侵入に対する防御機能や生体内成分の放出の制御機能、所謂「バリアー機能」を有しているために容易に薬物を経皮吸収させることは困難である。特に非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する化合物のうちジクロフェナク、トルメチン、フルフェナム酸、フェノプロフェンの塩類の如き塩形態を有する薬物に対しては強力なバリアー機能を発揮する。

一方、軟膏剤やクリーム剤などの外用剤に用い

られる基剤成分に対する塩形態の薬物の溶解性は一般的に悪い。そのため製剤中に均一に溶解保持することが極めて困難であり、たとえ溶解状態にて作製しても保存中に薬物の結晶が生じて経皮吸収性が減弱する場合があった。

〔問題を解決するための手段〕

本発明者らは上記した欠点をなくして非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物の溶解性及び経皮吸収性を向上させた、疾患治療により有効な消炎鎮痛外用剤について鋭意研究を重ねた。その結果、非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物に有機酸及びグリコール類を併用して基剤中に含有させることにより、製剤中の非ステロイド系化合物の溶解性が向上し、かつ皮膚面への薬物の移行が容易となり、バリアー層としての角質層をも容易に透過することができることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物、有機酸及びグリコール類を含有することを特徴とする消炎鎮痛外用剤で

ある。

本発明の有効成分である「非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物」としてはジクロフェナク、トルメチン、アンフェナク、フルフェナム酸、フェノプロフェン、メクロメン、ゾメピラク、ロキソプロフェンなどの塩類（例えばナトリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩など）が挙げられる。

本発明において上記塩形態化合物の含有量はその薬理効果を発現する量であれば特に制限はないが、約0.1～50重量%好ましくは約0.5～1.0重量%である。

本発明の有効成分である前記化合物は塩の形態である。そのため外用剤の基剤成分には一般的に多量の溶解保持が困難であり、たとえ多量に含有させても全薬物量が溶解できない場合や、または結晶が析出して十分な量の薬物が経皮吸収されない場合がある。

しかしながら、本発明においては有効成分である非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態

化合物に対して有機酸及びグリコール類を共存させることによって、該塩形態化合物の基剤成分への溶解性を高めることができ、かつバリアー機能を有する角質層を容易に透過することができる。

本発明に用いる「有機酸」としては有効成分である前記化合物より強酸性のものを使用することが好ましい。特にカルボン酸、例えばクエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、サリチル酸、酢酸などが挙げられる。特にクエン酸を用いた場合に基剤中への有効成分の溶解性、経皮吸収性が更に顕著に向上する。

本発明に使用する有機酸の含有量は、有効成分である前記塩形態化合物100重量部に対して5～100重量部であり、好ましくは10～40重量部である。

「グリコール類」としては例えばポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、澱グリセリンなどが挙げられる。これらのグリコール類の含有量は特に制限はないが0.1～90重量%、好

ましくは1～50重量%である。

本発明の外用剤は、有効成分である非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物に有機酸及びグリコール類を共存させて常法により、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、液剤、パップ剤などに製剤化して得ることができる。

軟膏剤とする場合は、まず有効成分である化合物及び有機酸を夫々グリコール類に溶解した後、混合して有効成分相を調製する。別に軟膏基剤成分を80℃付近で加熱溶解し、これに先に調製した有効成分相を混合し室温まで冷却し、均一な軟膏剤を得ることができる。なお、軟膏基剤成分としてはグリコール類（例えばポリエチレングリコール400など）、炭化水素（例えば白色ワセリンなど）、高級アルコール（例えばイソセタノールなど）、高級脂肪酸（例えばステアリン酸など）、脂肪酸エステル（例えばミリスチン酸イソプロピルなど）、ステロール類（例えばフィトステロールなど）から選ばれる1種又は2種以上の物質を用いることができる。

クリーム剤にする場合には、まず上記と同様に有効成分相を調製し、別にクリーム基剤成分と界面活性剤とを80℃付近で加熱溶解し、均一に混合したものに、80℃付近で加熱した精製水を攪拌しながら加え、次いで40℃付近になるまで攪拌を続けて均一なクリーム剤を調製する。このクリーム基剤に先に調製した有効成分相を攪拌しながら加え、次いで室温になるまで攪拌を続けて均一なクリーム剤を得ることができる。なお、クリーム基剤成分としては、炭化水素（例えば白色ワセリンなど）、高級アルコール（例えばステアリルアルコールなど）、高級脂肪酸（例えばステアリン酸など）、脂肪酸エステル（例えばミリスチン酸イソプロピルなど）から選ばれる1種又は2種以上の物質を用いることができる。また界面活性剤としては例えばポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンモノステアレートなどを挙げることができる。

ゲル剤とする場合には、上記有効成分相と基剤成分である低級アルコール（例えばエタノールな

ど）及び精製水を加えて混合し、更に増粘剤としてヒドロキシプロピルセルロースなどを加えて攪拌して混合し、均一なゲル剤を得ることができる。

液剤とする場合には、上記有効成分相と基剤成分である低級アルコール（例えばエタノールなど）及び精製水を加えて混合し、均一な液剤を得ることができる。

パップ剤とする場合には、上記有効成分相を基剤成分であるカオリン、グリセリン、アクリル酸ソーダ、ポリビニルアセテート、カルボキシポリマーなどを結合してパップ剤を得ることができる。

以上のような例示の他に当該分野で公知の外用基剤や保存剤その他の添加剤を適宜選択して使用することができる。また、外用剤の調製条件も適宜選択し調製することができる。

〔実施例〕

以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明する。しかし本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、種々の変形が可能である。

実施例1(軟膏剤)

ジクロフェナクナトリウム1.0gにポリエチレングリコール400 15.0gを加えて溶解し、混合物(1)を調製した。クエン酸0.2gに1,3-ブチレングリコール2.0gを加えて溶解し、これに混合物(1)を混合して混合物(2)を調製した。別に白色ワセリン41.8g、イソセタノール20.0g、ステアリン酸20.0gを80℃で加熱溶解して混合物を調製し、これに混合物(2)を加えて混合し、室温まで冷却し、均一な軟膏剤とした。

実施例2(クリーム剤)

ジクロフェナクナトリウム0.5gにポリエチレングリコール400 2.5gを加えて溶解し、混合物(1)を調製した。クエン酸0.1gにプロピレングリコール1.5gを加えて溶解し、これに混合物(1)を混合して混合物(2)を調製した。別にステアリンアルコール10.0g、ミリスチン酸イソプロピル10.0g、モノステアリン酸グリセリン10.0g、ポリオキシエチレンセチルエーテル5.0g、白色ワセリン15.0gを80℃で加熱溶解して混

合物を調製し、これに予め80℃に加熱した精製水45.4gを加え、40℃まで攪拌しながら冷却して得られた均一な混合物に更に混合物(2)を加えて室温まで攪拌しながら均一なクリーム剤とした。

実施例3(ゲル剤)

ジクロフェナクナトリウム1.0gにポリエチレングリコール400 15.0gを加えて溶解し、混合物(1)を調製した。クエン酸0.4gにプロピレングリコール5.0gを加えて溶解し、これに混合物(1)を混合して混合物(2)を調製した。エタノール45.0gと精製水28.6gの混合物に混合物(2)を混合し、更にヒドロキシプロピルセルロース5.0gを攪拌しながら少量ずつ加えて溶解し、均一なゲル剤とした。

実施例4(液剤)

ジクロフェナクナトリウム2.0gにポリエチレングリコール400 25.0gを加えて溶解し、混合物(1)を調製した。クエン酸0.5gにプロピレングリコール10.0gを加えて溶解しこれに混合物(1)を加えて混合し、混合物(2)を調製した。エタ

ノール30mlと精製水20.0gの混合物に混合物(2)を混合し、更にエタノールを加えて100mlとし均一な液剤とした。

実施例5(パップ剤)

ジクロフェナクナトリウム1.0gにポリエチレングリコール400 10.0gを加えて溶解し、混合物(1)を調製した。酒石酸0.3gにグリセリン38.7gを加えて溶解し、これに混合物(1)を混合し、混合物(2)を調製した。

混合物(2)に110℃で乾燥した重質カオリン粉末50.0gを加え、室温まで充分に結合した後、布に展延し、パップ剤とした。

〔発明の効果〕

本発明の消炎鎮痛外用剤は溶解しにくい非ステロイド系の消炎鎮痛効果を有する塩形態化合物を、有機酸及びグリコール類と共存させることによってその溶解性を向上させ、かつ経皮吸収性を向上させて炎症及び疼痛性疾患の治療に有効的に使用することができる。

本発明の消炎鎮痛外用剤の経皮吸収試験、薬理

試験の結果を示す。

〔A〕経皮吸収試験

体重約300gのSD系雄性ラットを1群6匹使用し、剃毛した腹側部6×9cmの面積に各被験薬剤100mgずつガラス管で塗擦し4、8、24時間後の血中濃度を測定(GC-ECD:検出限界1ng/ml)した。その結果を表1に示す。

表 1

	ジクロフェナクナトリウムの血中濃度(ng/ml)		
	4時間	8時間	24時間
実施例1	730±15	680±31	650±17
実施例2	380±12	401±18	350±20
実施例3	780±36	720±22	690±13
比較例1	141±15	132±8	135±20
比較例2	73±9	78±7	75±10
比較例3	150±21	143±11	137±9

本表の比較例1～3はクエン酸(クエン酸)を添加しなかった以外は実施例1～3と同様にして調製した外用剤である。

上記表より明らかな如く、本発明の外用剤は比較例に比し約4～5倍高い血中濃度を示し、経皮吸収性に優れていることが判明した。

(B) 薬理試験

(1) ラットにおけるカラゲニン足浮腫抑制効果

ウインター(C. A. Winter)によるプロシードディングス オブ ザ ソサイアティ フォア エクスペリメンタル バイオロジー アンド メディシン(Proc. Soc. Exp. Biol. Med.) 111、544、(1962)記載の方法に準拠し、体重140～150gのウィスター(Wistar)系雄性ラットを1群10匹使用し、1%カラゲニン溶液0.05mlを足趾皮下に注射した。被験薬剤はカラゲニン注射2時間前と直後に計2回各50mg塗擦した。足容積をカラゲニン注射直後と5時間後及び6時間後に測定し、足浮腫率及び足浮腫抑制率を次の計算式により求めた。

$$\text{足浮腫率}(\%) = \frac{V - V_0}{V_0} \times 100$$

V_0 : 起炎剤投与前の足容積

V : 起炎剤投与後の各時間における足容積

$$\text{浮腫抑制率}(\%) = \frac{E_c - E_t}{E_c} \times 100$$

E_c : 無処置対照群の各時間における平均足浮腫率

E_t : 被験薬剤群の各時間における平均足浮腫率

本試験の結果を表2に示す。

表 2

	浮腫率 % (浮腫抑制率 %)		
	5 時間	6 時間	5、6 時間の平均
無処置対照	66.0	69.3	67.7
実施例 1	24.8** (62.4)	31.4** (54.7)	28.1 (58.5)
実施例 2	41.6* (37.0)	47.7* (31.2)	44.7 (34.0)
実施例 3	20.6** (68.8)	25.4** (63.3)	23.0 (66.0)
比較例 1	43.9* (33.5)	58.5 (15.6)	51.2 (24.6)
比較例 2	58.9 (10.8)	65.2 (6.0)	62.1 (8.3)
比較例 3	38.4* (41.8)	50.7 (26.8)	44.6 (34.1)

* : $P < 0.05$ 、 ** : $P < 0.01$

(2) ラットにおけるアジュバント関節炎治療効果

ニューボウルド(B. D. Newbould)によるブリテッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー(Brit. J. Pharmacol.) 21、127、(1963)

記載の方法を一部改良して実施した。体重150g前後のスプラグッドゥレイ(Sprague-Dawley)系雄性ラットにアジュバントとして、結核加熱死菌(青山B株)の流動パラフィン懸濁液(10mg/ml)、0.05mlを尾基部に皮下注射した。14日後に関節炎症状を呈する動物を選び、1群8匹とし、15日目より、被験薬剤を100mg右後足に30秒間塗擦し、5時間後に洗浄する操作を14日間繰り返した。右足の容積をアジュバント注射15日目、16日目、21日目及び29日目に測定し、15日目の足容積を100として、各測定日における足容積比から次の計算式により被験薬剤群の抑制率を求めた。

$$\text{足容積比} = \frac{V_t}{V_0} \times 100$$

V_0 : アジュバント注射15日目(検体適用前)の足容積

V_t : 各測定日における足容積

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{V_c - V_t}{V_c} \times 100$$

V。：無処置対照群の各測定日における平均足容比

V。：被験薬剤群の各測定日における平均足容比

結果を表3に示す。

これらの結果から、カラゲニン足浮腫及びアジュバント関節炎いずれの試験においても本発明の外用剤は比較例に比し、明らかにより強力な抗炎症効果を示すことが判明した。

表 3

一	足 容 比 (抑制率%)			
	15日目	16日目	21日目	29日目
無処置対照	100	107.9	115.2	115.9
実施例 1	100	91.2 (15.5)	65.7 (43.0)	61.4 (47.0)
実施例 2	100	97.4 (9.7)	76.6 (33.5)	74.8 (35.5)
実施例 3	100	93.5 (13.3)	62.8 (45.5)	57.3 (50.6)
比較例 1	100	96.4 (10.7)	75.0 (34.9)	70.2 (39.7)
比較例 2	100	100.4 (7.0)	88.9 (22.8)	88.6 (23.6)
比較例 3	100	95.7 (11.3)	72.3 (37.2)	71.7 (38.1)